

FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

ANNÉE SCOLAIRE 1950-1951

N° 108

LA GRANULIE HÉPATIQUE AUTONOME

THÈSE

présentée

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

et soutenue publiquement le 27 juillet 1951

pour obtenir le Grade

DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

PIERRE BOURREL

Elève à l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 8 février 1926, à Saint-Amans-Soult (Tarn)

Diplômé de Médecine Exotique

Diplômé d'Hygiène

Diplômé d'Hématologie et Cytologie Clinique

Examineurs
de la
Thèse

MM. JANBON, Professeur, Président
CADERAS de KERLEAU, Professeur
BERT, Professeur
PASSOUANT, agrégé

Assesseurs

MONTPELLIER

IMPRIMERIE COOPÉRATIVE L'ABEILLE

1951

LA GRANULIE HÉPATIQUE
AUTONOME

FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

ANNÉE SCOLAIRE 1950-1951 N° 108

LA GRANULIE HÉPATIQUE AUTONOME

THÈSE

présentée

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

et soutenue publiquement le 27 juillet 1951

pour obtenir le Grade

DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

PIERRE BOURREL

Elève à l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 8 février 1926, à Saint-Amans-Soult (Tarn)

Diplômé de Médecine Exotique

Diplômé d'Hygiène

Diplômé d'Hématologie et Cytologie Clinique

Examineurs
de la
Thèse

MM. JANBON, Professeur, Président
CADERAS de KERLEAU, Professeur
BERT, Professeur
PASSOUANT, agrégé

Assesseurs

MONTPELLIER

IMPRIMERIE COOPÉRATIVE L'ABEILLE

1951

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Chaires :

Anatomie	MM.	J. DELMAS.
Histologie		TURCHINI, <i>assesseur.</i>
Physiologie		HEDON.
Chimie biologique médicale et toxicologie		CRISTOL.
Physique médicale		PECH.
Anatomie pathologique et médecine expérimentale		BAUMEL.
Microbiologie		CARRERE.
Histoire naturelle médicale et parasitologie et méd. exotique		HARANT.
Pathologie et thérapeutique générales		PAGES.
Thérapeutique et clinique de maladies infectieuses ..		JANBON.
Hydrologie thérapeutique et climatologie		BERT.
Hygiène		CARRIEU.
Médecine légale et médecine sociale		VIDAL.
Technique opératoire et chirurgie expérimentale ..		LAPEYRIE.
Pathologie et clinique propédeutique chirurgie. ..		MOURGUE-MOLINES.
Pathologie et clinique propédeutique médicales		PUECH.
Clinique médicale		GIRAUD, <i>doyen.</i>
—		BOULET.
Clinique chirurgicale		AIMES.
—		LAPEYRE.
Clinique obstétricale		CADERAS de KERLEAU.
Clinique des maladies mentales et nerveuses		EUZIERE, <i>doyen hon.</i>
Clinique des maladies des enf. et hyg. du 1 ^{er} âge ..		CHAPTAL.
Clinique de dermato-syphiligraphie		MARGAROT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		ETIENNE.
Clinique urologique		TRUC.
Clinique gynécologique		ROUX.
Clinique ophtalmologique		DEJEAN.
Clinique d'oto-rhino-laryng. et chir. maxillo-faciale ..		TERRACOL.
Electro - radiologie		LAMARQUE.
<i>Professorat à titre personnel :</i>		
Histologie et embryologie		GRANEL.
<i>Chargés de cours</i>		
Anatomie		LAUX.
Propédeutique médicale		P. RIMBAUD.
Physiologie et pharmacodynamie		LOUBATIÈRES

Professeurs honoraires

MM. BERTIN-SANS, GALAVIELLE, VIRES, VILLARD,
GRYNFELT, RICHE, L. RIMBAUD, BOUDET.

Chargés d'enseignements complémentaires

Chimie	MM.	BENEZECH, <i>mdc. ag.</i>	Path. neurologique	MM.	LAFON, <i>agréé.</i>
Anatomie pathol.		CAZAL, <i>agréé.</i>	— respiratoire		BALMES, <i>agréé.</i>
Pharmacologie		HARANT, <i>professeur.</i>	Neuro - chirurgie		GROS, <i>agréé.</i>
Pharmacol. et thér		SERRE, <i>agréé.</i>	Clin. de la tuberc.		VIDAL, <i>professeur.</i>
Pathol. expérim.		PASSOUANT, <i>mdc., ag.</i>	Chir. de la tub.		MOURGUE-MOLINES
Thérapeutique		PASSOUANT, <i>mdc. ag.</i>			<i>professeur.</i>
Bactériologie		RENOUX, <i>m. de c. ag.</i>	Clin. gast.-ent.		BAUMEL, <i>prof.</i>
Patholog. médicale		BOUCOMONT,	Pathologie chir.		JOYEUX, <i>agréé.</i>
—		SERRE, <i>agréé.</i>	—		NEGRE, <i>agréé.</i>
—			Obstétrique		COLL DE CARRERA,
					<i>agréé libre.</i>

Maitres de conférence et agrégés en exercice

Chimie	MM.	BENEZECH, <i>mdc. ag.</i>	Médecine expéri...	MM.	PASSOUANT <i>mdc. ag</i>
Microbiologie		RENOUX, <i>mdc. agréé.</i>	Neuro - psychiatrie		LAFON.
Médecine		BOUCOMONT.	Chirurgie		JOYEUX.
—		SERRE.	—		NEGRE.
—		BALMES.	Neuro-chirurgie ...		GROS.
—		CAZAL.			



A LA MEMOIRE DE MES AINES DE L'ECOLE
DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE,
Tombés au Champ d'Honneur

A MES GRANDS-PARENTS

Faible témoignage de ma profonde affection.

A MON PERE ET A MA MERE

*Leur affection trouvera dans cet acte final
de ma scolarité la récompense de tous leurs
sacrifices.*

A MA FEMME

*Faible gage de mon amour au seuil de notre
vie commune.*

A MON FRERE

Avec ma tendre affection.

A TOUS MES PARENTS ET AMIS

A Monsieur le Docteur E. BOUISSIÈRE

dont la science éclairée et énergique a protégé mes jeunes ans.

Hommage de ma respectueuse reconnaissance et de mon attachement.

A Monsieur le Docteur F. COSTECALDE

qui n'a cessé de m'entourer de sa bienveillante sympathie au cours de mes années d'études.

Hommage de ma profonde gratitude et de ma respectueuse reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE :

Monsieur le Professeur JANBON

*qui nous a fait le grand honneur de présider
cette thèse.*

*Une année passée dans son service nous a
familiarisé avec les maladies infectieuses.
Nous le remercions de nous avoir fait
profiter de la clarté de son enseignement
si précieux et de nous avoir manifesté en
toutes circonstances sa bienveillante
sympathie.*

*Qu'il trouve ici l'expression de notre
gratitude et de notre respectueux atta-
chement.*

A MON JURY :

Monsieur le Professeur CADERAS de KERLEAU

*qui nous a fait profiter de son enseignement
attrayant et utile. Le souvenir de son
esprit fin et subtil restera gravé dans
notre mémoire.*

Profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur BERT

*qui a su nous gagner aux subtilités de
l'hydrologie et de la clinique.*

Hommages respectueux.

Monsieur le Professeur agrégé PASSOUANT

*qui nous a accordé l'honneur d'être parmi
nos juges.*

Hommages respectueux.

à Monsieur le Docteur L. BERTRAND

*qui nous a guidé de ses précieux conseils
dans l'élaboration de ce travail.*

*Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de
nos hommages très respectueux.*

A MES MAITRES :

des Hôpitaux et de la Faculté de Médecine de Montpellier

des Hôpitaux et de la Faculté de Médecine de Lyon

de l'Hôpital militaire Desgenettes

de l'Ecole du Service de Santé Militaire

*Noüs les remercions de leur dévouement et
de leur enseignement.*

A MES CHEFS DE L'ÉCOLE DU SERVICE
DE SANTÉ MILITAIRE

à Monsieur le Médecin Lieutenant Colonel BORGOMANO

à mes Camarades de l'École du Service de Santé Militaire

LA GRANULIE HÉPATIQUE AUTONOME

INTRODUCTION

Jusqu'à ces derniers temps les traités spécialisés et l'ensemble des publications n'avaient pas décrit de granulie localisée au foie. Notons cependant que dès 1926 HUEBSCHMANN admettait son existence et, fait remarquable, étudiait les lésions histologiques de la tuberculose à partir du foie, « qu'il s'agisse d'une participation du foie à une tuberculose miliaire généralisée ou qu'il s'agisse d'une miliaire tuberculeuse isolée du foie d'origine digestive (portale) ». En 1945, WOLF et FLORY soulevaient son problème pathogénique. Mais aucun d'eux ne l'individualisait et à cela une raison bien simple : l'impuissance des tests d'exploration fonctionnelle à mettre en évidence une lésion anatomique quelconque atteignant le parenchyme hépatique quand celle-ci n'atteint que peu ou pas les fonctions essentielles du foie. Seul un cas rapporté par CHOREMIS et NINIOS se rapproche de notre étude.

La notion de GRANULIE HEPATIQUE AUTONOME s'est précisée le jour où l'on eut la preuve de son existence, c'est-à-dire le jour où l'exploration anatomo pathologique du foie par ponction biopsie fut entrée dans le cadre des investigations paracliniques.

C'est le but de notre travail d'isoler cette entité, fruit des recherches effectuées à la clinique des maladies infec-

tieuses par notre maître, le Professeur M. JANBON et par le Docteur L. BERTRAND.

Dans les pages qui vont suivre, nous essayerons de systématiser une affection pratiquement inconnue à ce jour tout en apportant une preuve de plus à l'intérêt de la Ponction-Biopsie du foie en présence d'une hépatomégalie fébrile isolée ne faisant pas sa preuve. Nous étudierons ensuite son anatomie pathologique et nous chercherons à établir sa pathogénie. Enfin, après avoir vu son mode évolutif et son pronostic, nous en fixerons le traitement qui, associé à une surveillance attentive, pourrait préserver le malade d'une généralisation granulique.

DÉFINITION ET HISTORIQUE

EMPIS, en 1865, créa le terme de granulie, mais ce fut pour en faire une maladie autonome. Déjà le problème de l'unicité de la tuberculose avait été posé par BAYLE, ANDRAL et LAENNEC sur la distinction entre granulation et tubercule miliaire. « Bayle s'est évidemment trompé en regardant ces granulations comme une espèce de production accidentelle différente des tubercules, nous dit LAENNEC, et surtout en les considérant comme des cartilages accidentels ; car, si son opinion était fondée, on les verrait passer quelquefois à l'état osseux, ce qui ne s'est jamais vu. En les examinant, au contraire, avec attention, on peut se rendre compte que ces granulations se transforment en tubercules jaunes et opaques ». Et LAENNEC démontrait la succession dans le temps des granulations et des tubercules miliaires, ne voyant pour différence que « celle existant entre un fruit vert et un fruit mûr ».

Cependant, subordonnant la gravité des symptômes à l'étendue des lésions, LAENNEC laissait dans l'ombre ce que l'on devait appeler plus tard la granulie aiguë. Il n'admettait pas que la mort fut due au seul envahissement par les granulations et il faisait intervenir l'association de « quelque autre affection » grave pour hâter l'évolution.

LOUIS, le premier, imagina que la diffusion des tubercules avait un rôle plus important que leur maturité et leur ramollissement dans la genèse de la granulie aiguë.

Mais ANDRAL, décrivant la phtisie aiguë, notait que « les symptômes qu'elle produit ne sont plus ceux qui caractérisent ordinairement la présence de tubercules dans le poumon » et les discussions reprenaient de plus belle avec

LEUDET, pour qui la phtisie aiguë n'avait pas de substratum anatomique précis, les lésions ne pouvant expliquer des symptômes variant avec chaque malade, et WALLER, qui, donnant la première description complète de la maladie, la séparait nettement de la phtisie. La doctrine uniciste de LAENNEC, atteinte par les déductions de la clinique, allait l'être encore plus par celles de l'anatomie pathologique. WIRCHOW puis LANGHANS, étudiant la structure histologique du tubercule jeune, montraient que les infiltrations et la pneumonie caséuse ne contenaient pas de granulations grises, de follicules. C'était l'abandon de la doctrine uniciste et on distinguait la phtisie pneumonique d'origine inflammatoire et la phtisie tuberculeuse. A cette époque, certains médecins, interprétant mal les travaux de l'Ecole allemande, faisaient de la granulation grise le type de la lésion tuberculeuse et pensaient que la matière caséuse était le seul substratum anatomique de la phtisie. C'est alors que BEAU, ROBIN, TROUSSEAU opposèrent la phtisie tuberculeuse, caséuse, à la phtisie granuleuse, tandis qu'EMPIS décrivait la granulie comme une maladie autonome.

Cependant HERARD et CORNIL, restant fidèles à la doctrine uniciste de LAENNEC, proclamaient, dès 1867, l'identité de nature de la granulation et de la pneumonie caséuse. VILLEMIN, persuadé de la nature infectieuse de la granulie, de son épidémicité, de son analogie avec « la fièvre typhoïde, le typhus exanthématique ou les fièvres éruptives », en montra la contagiosité et l'inoculabilité (1869).

Enfin, la découverte de KOCH (1882) mettait un terme final à toutes les discussions doctrinales.

A la suite des travaux de WEIGERT, la granulie restait une entité morbide, dans le cadre de la tuberculose. Produite par l'irruption dans un vaisseau de produits caséux, les bacilles, arrêtés dans le poumon, y déterminaient la formation de granulations.

On s'est demandé s'il était légitime de conserver la vieille dénomination de granulie, inconnue à l'étranger, et

si l'on ne devait pas, à la suite de la classification histologique de la tuberculose établie par ASCHOFF, parler seulement de tuberculose miliaire hémotogène (RIST, DUFOUR, BERARD). Cependant, le terme de granulie est plus évocateur que le terme de tuberculose miliaire aiguë et désigne cette infection d'origine hémotogène où, dans les organes, existent des milliers de petits nodules n'ayant pas de tendance à la confluence et à la fonte cavitaires.

Par GRANULIE HEPATIQUE AUTONOME nous désignons une granulie localisée à la glande hépatique et évoluant pour son propre compte, du moins pendant un temps suffisamment long permettant de l'isoler.

Aucune classification : MARFAN (1893), BARD (1898), ULRICI (1934), EVEN, LECŒUR et SORS ne la mentionnent et, jusqu'à aujourd'hui, aucune place ne lui a été réservée dans les traités ou précis de médecine.

PRADELLE, dans sa thèse, entrevoit bien le rôle important de la ponction biopsie du foie quand il déplore que l'on ne puisse s'aider de l'anatomie pathologique dans l'étude des hépatomégalias succédant à une période d'imprégnation tuberculeuse ; mais il admet que les lésions provoquées, dues à la toxine du bacille de Koch, ne peuvent être que banales, dues à de simples phénomènes dégénératifs ou inflammatoires sans caractères spécifiques.

Cependant, HUEBSCHMANN, en 1926, admet déjà la possibilité d'une atteinte hépatique isolée et WOLF et FLORY, en 1945, envisagent la possibilité d'une granulie hépatique d'origine portale en présence d'un syndrome fébrile avec frissons et hépatomégalie. Mais il faut attendre 1949, avec CHOREMIS et NINIOS, pour voir rapporter un cas se rapprochant de notre étude : au prix d'une laparotomie exploratrice et d'une biopsie hépatique en cours d'intervention, ils mirent en évidence les lésions histologiques tuberculeuses au cours d'une hépatomégalie fébrile, qui régressa à la suite d'un traitement streptomycinique.

ÉTIOLOGIE

Le petit nombre d'observations que nous possédons ne nous permet pas d'avoir de notions précises sur l'âge et le sexe des malades.

FREQUENCE. — Exceptionnellement rapportée jusqu'à présent, il semble que sa fréquence devrait être plus grande si l'on pensait à ce diagnostic.

TERRAIN. — Le foyer primitif tuberculeux a toujours été retrouvé ; la granulie hépatique autonome est secondaire à une autre tuberculose viscérale siégeant, en général, dans le territoire de la veine porte, mais pouvant siéger dans un territoire pulmonaire ou osseux. Aussi, chez tous nos malades, avons-nous retrouvé une cuti-réaction à la tuberculine positive.

LA LOCALISATION A LA GLANDE HEPATIQUE EST-ELLE FAVORISEE PAR UNE ATTEINTE ANTERIEURE DU PARENCHYME ? — On pourrait le supposer chez l'un de nos malades (Observ. III) qui présenta deux ictères ambulatoires à l'âge de 12 ans et 21 ans ; cependant, les tests d'exploration fonctionnelle hépatique n'étaient que peu ou pas perturbés à son entrée dans le service et n'ont fait que se normaliser pendant l'évolution de la maladie. Il ne semble donc pas qu'une déficience fonctionnelle hépatique intervienne. Il semble s'agir plutôt d'une réaction de défense de l'organisme, liée à la fonction d'arrêt du foie et dans laquelle les cellules de Kuppfer jouent un rôle important.

CAUSES DE DECLenchement. — Toutes les causes de réveil des tuberculoses latentes, toutes les causes d'aggravation de foyer tuberculeux préalablement existant ou

d'affaiblissement de la résistance peuvent intervenir ici, comme dans toute granulie, sans avoir une influence particulière.

Nous retrouvons dans nos observations :

- grossesse et traumatisme obstétrical ;
- fatigue, surmenage ;
- maladies chroniques graves, telles le diabète.

Mais la granulie hépatique autonome pourrait survenir au cours d'une période de bonne santé apparente.

TYPE DU BACILLE TUBERCULEUX. — Nous verrons, en étudiant sa pathogénie, que la voie porte joue un rôle important dans le déterminisme de la granulie hépatique autonome, laissant supposer un apport intestinal éventuel. Dès lors, on est en droit de se demander si le **BACILLE BOVIN**, véhiculé par le lait, ne joue pas un rôle prépondérant. Sans doute **GRIFFITH**, en Grande-Bretagne, estime-t-il à 90 % des cas la présence de bacilles bovins dans les adénites mésentériques, et **KRIEG**, en Suisse, rapporte quatre cas de complexes primaires mésentériques caséifiés contenant des bacilles bovins chez des jeunes soldats, habitant primitivement à la campagne, décédés plus ou moins rapidement à la suite d'une primo infection tardive.

Cependant, **HINERANG** (1939) note le rôle effacé du bacille bovin dans le déterminisme de la tuberculose humaine en France (1,63 % de l'ensemble des souches isolées), probablement en rapport avec la pasteurisation du lait et son ébullition à domicile.

Malgré cela le rôle du bacille bovin n'est pas exclu, et c'est chez l'enfant nourri au lait de vache que l'on devrait s'attendre à le trouver le plus fréquemment. Peut-être jusqu'ici a-t-on laissé passer ce stade de la granulie hépatique autonome sous le couvert de quelque « intolérance au lait de vache », la méningite ou la granulie généralisée venant faire un peu tard la preuve de l'atteinte tuberculeuse

qu'un traitement bien conduit aurait alors jugulé. A moins qu'avec LAVERGNE (1942) nous admettions le développement extrêmement lent de l'adénite mésentérique et ainsi « des malades adultes pourraient avoir été atteints dans leur jeunesse sans qu'aucune manifestation se produise pendant des années ».

ROLE DU BACILLE TUBERCULEUX DE TYPE HUMAIN.

— Qu'il se trouve déjà dans l'organisme ou qu'il soit apporté par surinfection, il intervient lui aussi dans l'étiologie de la granulie hépatique autonome, mais il semble logique d'admettre sa prépondérance dans les formes mixtes.

ÉTUDE CLINIQUE

L'étude clinique, à elle seule, ne permet pas d'établir le diagnostic de granulie hépatique autonome ; c'est la ponction biopsie du foie et l'étude histologique des fragments prélevés qui permettent de l'affirmer. Aussi allons-nous essayer de décrire sinon les symptômes du moins « l'impression clinique » orientant vers le diagnostic.

PERIODE DE DEBUT. — La fièvre est le principal sinon le seul symptôme ; il s'agit tantôt d'une fièvre rémittente oscillant aux environs de 38° 5, accompagnée de frissons et d'asthénie, tantôt d'une fébricule légère. Il n'y a pas de sueurs nocturnes, pas d'insomnies, pas de céphalées. L'appétit est, en général, conservé ; cependant on peut noter un certain amaigrissement.

PERIODE D'ETAT. — Sur ce fond de PYREXIE évoluant depuis quelques jours, ou même depuis quelques semaines, se développe une HEPATOMEGALIE importante : il s'agit d'un foie ferme, lisse, légèrement douloureux à la palpation. Cette hépatomégalie, chiffrée en centimètres sur la ligne mamelonnaire droite peut atteindre 18 à 20 cm., dont 7 à 8 cm. débordent le rebord costal. Il n'y a pas d'ictère ni d'ascite.

La rate peut être normale ou percutable, parfois même arrive-t-on à palper son pôle inférieur en inspiration forcée. Nous verrons plus loin les déductions pathogéniques que l'on peut en tirer.

La fièvre, qui ne dépassait guère 38°-38° 5 pendant la période d'invasion, s'élève et peut atteindre 39° ou 40°.

L'examen complet du malade peut révéler l'existence d'une autre localisation tuberculeuse non évolutive (pulmonaire, ostéo-articulaire, ganglionnaire), mais l'examen général clinique ou para-clinique le plus approfondi en vue de mettre en évidence une dissémination granulique reste négatif : en particulier, pas d'image radiographique suspecte du parenchyme pulmonaire, pas de lésions des fonds d'yeux, pas de perturbation de la composition du liquide céphalo-rachidien.

LA CUTI-REACTION A LA TUBERCULINE est positive.

LA REACTION DE VERNES A LA RESORCINE donne un indice de réaction supérieur à 30.

LES TESTS D'EXPLORATION FONCTIONNELLE HEPATIQUE : taux de fibrinémie, taux de cholestérolémie, taux de bilirubinémie, les réactions de floculation du sérum sanguin : tests de Weltmann, de Mac Lagan, de Hanger, de Gros, de Wunderley, restent pratiquement normaux.

L'étude de la formule sanguine n'a pas d'intérêt particulier : le chiffre des globules blancs est sensiblement normal ou diminué, le pourcentage des divers éléments blancs ne différant pas beaucoup du pourcentage normal.

Il s'agit donc d'une HEPATOMEGALIE FEBRILE MODEREE et rien dans l'étude clinique ne permet de l'isoler ; nous apercevons ainsi l'intérêt des investigations para-cliniques, parmi lesquelles la ponction biopsie aura « la meilleure part qui ne lui sera point ôtée », semble-t-il, pendant longtemps.

DIAGNOSTIC

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL. — L'association de fièvre et d'une hypertrophie hépatique est fréquemment retrouvée en clinique, non point isolée comme c'est le cas pour la granulie hépatique autonome, mais la plupart du temps accompagnée d'autres signes caractéristiques d'une affection déterminée. Cependant, ces symptômes peuvent manquer ou être suffisamment atténués pour ne pas permettre de systématiser l'affection au premier examen, aussi nous signalerons à l'occasion les recherches de laboratoire qui nous permettront d'assurer le diagnostic.

MALADIES INFECTIEUSES. — **FIEVRE TYPHOÏDE ET BRUCELLOSE** : seront éliminées par la négativité constante des hémocultures répétées et des myélocultures, des sérodiagnostics de Widal et Wright et de l'intradermoréaction à la mélitine pour la brucellose.

TUBERCULOSE : sous sa forme de granulie généralisée ou de miliaire pulmonaire hémotogène. Le foie est atteint mais aussi la rate, la fièvre est élevée; la dyspnée s'accompagne de cyanose et on perçoit quelques signes d'auscultation généralement discrets. Le film radiographique pulmonaire montre l'aspect réticulé et miliaire des deux champs pulmonaires.

LES SEPTICEMIES : outre les symptômes particuliers à chaque variété étiologique, dans tous les cas l'état général est atteint, la température plus élevée présente de grandes oscillations. Il y a le plus souvent une hyperleucocytose sanguine. Enfin, l'hémoculture ou la myéloculture peuvent mettre en évidence le germe en cause.

RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU : Il existe des maladies de Bouillaud abarticulaires, uniquement fébriles et accompagnées d'une hépatomégalie, mais ce n'est pas chose fréquente ; de plus, le taux de fibrinémie est augmenté (8-9 gr.) et le test de Weltmann est perturbé : la coagulation est diminuée ou supprimée.

LA MONONUCLEOSE INFECTIEUSE sait se dispenser de son angine initiale, mais conserve, en général, sa splénomégalie et ses adénopathies. La variation de l'hémogramme, avec l'augmentation du taux des monocytes typiques et l'apparition de lymphocytes particuliers ayant souvent la tendance plasmocytaire permet de l'isoler dans la plupart des cas avant l'apparition d'agglutinines hétérophiles antimouton dans le sérum (Réaction de PAUL-BUNNEL-DAVID-SOHN).

LES LEISHMANIOSES sont accompagnées presque toujours d'une importante splénomégalie et d'une anémie. Outre les perturbations sérologiques : formol leuco-gélification), le diagnostic est assuré par la présence de leishmanies dans le sang ou la moelle.

LE PALUDISME : Le paludisme d'invasion survenant chez des sujets neufs, ayant subi une infestation peu importante et non réitérée, se manifeste essentiellement par une fièvre continue. La rate n'est pas grosse. Le foie déborde le rebord costal. Ici le frottis de sang montrera l'hématozoaire en cause.

L'AMIBIASIS HEPATIQUE s'accompagne de douleur. Il y a une polynucléose sanguine et l'examen coprologique révèle la présence d'amibes ou de kystes.

HEMOPATHIES, où nous pouvons retrouver fièvre et hépatomégalie.

LEUCEMIES MYELOIDES ET LYMPHOIDES.

LYMPHOBLASTOSES.

ERYTHREMIE ou polyglobulie, ou maladie de Vaquez.

L'étude des frottis sanguins ou de moelle osseuse et la numération globulaire sont ici d'un intérêt capital.

RETICULOSES :

RETICULOSE HISTIO-MONOCYTAIRE.

MALADIE DE HODGKIN. — La ponction ou la biopsie ganglionnaire assurent en général le diagnostic.

Les diverses investigations que nous avons envisagées : hémocultures, myélocultures, sérodiagnostics, recherche des parasites dans le sang, la moelle ou les selles étant restées toujours négatives, l'hémogramme étant normal ou peu perturbé, il nous reste à pratiquer une dernière investigation : la ponction biopsie du foie qui, mettant les lésions sous nos yeux, enlèvera le

DIAGNOSTIC POSITIF. — La granulie hépatique autonome doit la vie à la PONCTION BIOPSIE DU FOIE ; aussi allons-nous rappeler rapidement son histoire, sa technique et son intérêt clinique.

La ponction biopsie du foie permet de prélever un petit cylindre de parenchyme hépatique dont les cellules conservent leurs rapports normaux ; « elle substitue ainsi à la morphologie statique terminale de la salle d'autopsie, une morphologie vivante des lésions qui peuvent être étudiées à tous les stades de leur évolution, donnant une notion à la fois qualitative et quantitative du processus lésionnel ».

Sans doute les fragments prélevés intéressent-ils un territoire très réduit, mais chaque ponction biopsie ramène en moyenne 10 à 15 lobules. Or, les principales lésions du foie, en particulier celles que nous recherchons, intéressent simultanément tous les lobules, ce qui permettra donc de les mettre en évidence.

Jusqu'à ces dernières années, la ponction biopsie du foie était assez rarement utilisée. Elle fut d'abord pratiquée par

des précurseurs : BINGEL (1923), OLIVET (1926), mais surtout HUARD, MEYER-MAY et JOYEUX, qui utilisèrent le terme de ponction biopsie. Cette méthode resta pratiquement dans l'oubli, malgré la thèse de PERRIN (1936), inspirée par HUARD.

La ponction biopsie du foie n'a commencé à se répandre qu'en 1939, avec les travaux des Danois (IVERSEN et ROHOLM), des Anglo-Saxons (BARON et SHEILA, SHERLOCK). En France, l'école de FIESSINGER la répandit en 1941 et depuis elle a donné lieu à de nombreuses études, parmi lesquelles les travaux de l'Ecole montpelliéraine, avec le Professeur agrégé P. CAZAL et le Docteur L. BERTRAND, occupent une place prépondérante.

TECHNIQUE DE LA PONCTION BIOPSIE DU FOIE. — C'est à la clinique PASTEUR, dans le service de notre maître, le Professeur JANBON, que le Docteur L. BERTRAND a mis au point la technique de la ponction biopsie du foie par voie transthoracique antérieure. Déjà, en 1939, IVERSEN et ROHOLM utilisaient la voie transthoracique postérieure ; SHERLOCK, le premier, utilisa la voie antérieure.

Avant d'entreprendre la ponction biopsie, on détermine les temps de saignement et de coagulation du sujet pour se mettre à l'abri des risques hémorragiques. Au besoin, on peut pratiquer pendant quelques jours un traitement à la vitamine K.

Le matériel utilisé comprend :

— le nécessaire pour anesthésie locale : novocaïne à 1 %, seringue de 10 cc., aiguille fine de 8 cm. de long ;

— le nécessaire pour l'aspiration : une seringue ordinaire de 20 cc. parfaitement étanche ou bien une seringue spéciale, sur laquelle un dispositif maintient le piston en place une fois l'aspiration réalisée. Le trocart spécial constitué par une canule (de 16 cm. de long et 2 mm. de diamètre) à extrémité tranchante à l'emporte-pièce et par un mandrin à pointe acérée,

Le malade placé au bord du lit en décubitus dorsal et un peu latéral gauche, on repère le 7° ou 8° espace intercostal droit sur la ligne axillaire antérieure et on pratique une anesthésie locale depuis le derme jusqu'au foie.

Le sujet n'effectuant que des mouvements respiratoires de faible amplitude, le trocart muni de son mandrin est enfoncé dans le bouton dermique d'anesthésie, puis à travers le 8° espace intercostal en direction de l'articulation costo-vertébrale, dans le même plan transversal. Lorsque le trocart a pénétré dans le foie, on retire le mandrin et on adapte la seringue. On enfonce le trocart creux en imprimant à l'ensemble des mouvements de rotation alterne, avec des coups de piston aspirateurs s'il s'agit de la seringue ordinaire, avec un seul coup d'aspiration complète s'il s'agit de la seringue spéciale. De cette façon, on découpe une colonne de tissu hépatique que l'on sectionne en retirant légèrement le trocart et en l'enfonçant dans une autre direction. On découpe ainsi plusieurs fragments qui viennent se plaquer contre le fond du piston et que l'on retire pour les placer dans le liquide fixateur (BOUIN ou HOLLANDE).

La ponction terminée, le sujet doit rester au repos pendant une dizaine d'heures environ.

Les fragments prélevés sont alors préparés en vue de l'examen histologique qui révélera les lésions caractéristiques constituées par la **PRESENCE DE FOLLICULES TUBERCULEUX INTRA-HEPATIQUE**. Le diagnostic est formel et au prix d'une investigation relativement bénigne et économique si on la compare à la laparotomie exploratrice avec prélèvement biopsique, qui fut nécessaire à **CHOREMIS** et **NINIOS** pour établir leur diagnostic de tuberculose hépatique dans un cas d'hépatomégalie fébrile où les ponctions simples pratiquées n'avaient rien montré. Il est probable, sinon certain, que dans ce cas une ponction biopsie aurait suffi pour établir un diagnostic.

Par la suite, la répétition des ponctions biopsies du foie nous permettra de suivre l'évolution de la maladie, de vérifier la guérison et d'arrêter le traitement.

PLACE DE LA GRANULIE HEPATIQUE AUTONOME DANS LA TUBERCULOSE DU FOIE. — La granulie hépatique autonome se distingue nettement de la **TUBERCULOSE DU FOIE A TYPE D'ICTERE GRAVE** subaigu : cirrhose hypertrophique grasseuse de Hutinel et Sabourin, hépatite tuberculeuse grasseuse hypertrophique de Hanot et Gilbert, survenant souvent sur un terrain alcoolique et où, à un état général déficient s'associe une insuffisance hépatique grave d'évolution sévère. L'examen anatomo-pathologique montre une cirrhose diffuse péri et intra-lobulaire, et une dégénérescence grasseuse diffuse des éléments parenchymateux, tandis que les lésions spécifiques sont très réduites.

Elle se rapprocherait davantage de la **CIRRHOSE CARDIO-TUBERCULEUSE DE HUTINEL**, où l'examen anatomo-pathologique montre l'association de lésions tuberculeuses à une foie cardiaque faisant suite à une polysérite, peut-être même la granulie hépatique autonome précéderait-elle le stade de polysérite.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

L'examen histologique des fragments de parenchyme hépatique nous révèle l'existence de lésions spécifiques représentées par le follicule et le tubercule. Ces lésions sont situées dans le lobule hépatique, le plus souvent dans sa portion périphérique, au voisinage d'un espace porte.

Le FOLLICULE de KOSTER est constitué par un amas de cellules épithélioïdes contenant une ou deux cellules géantes de Langhans typiques. La couronne lymphocytaire périphérique des descriptions classiques est ici très réduite. Ces follicules, soit isolés, soit groupés, sont enchassés comme des truffes dans un parenchyme hépatique par ailleurs normal, d'où l'absence ou le peu d'importance des troubles fonctionnels.

Le TUBERCULE dérive du follicule par l'apport de plusieurs autres cellules géantes, puis par la caséification centrale. On observe ainsi une vaste lésion constituée par une couronne de cellules épithélioïdes et de cellules géantes entourant un amas de caséum. Les tubercules sont rencontrés beaucoup plus rarement que les follicules, qui sont la lésion essentielle.

Il est certain que les cellules de Küppfer jouent un rôle primordial dans la réaction productive, ce qui a été clairement démontré par OPPENHEIMER chez le lapin après blocage de ces cellules par le collargol, suivi d'injection de bacilles de Koch dans la veine mésentérique. METCHNIKOFF a montré que, dans le foie des animaux infectés expérimentalement, les cellules tuberculeuses épithélioïdes et géantes

se forment uniquement aux dépens des grands lymphocytes et des cellules de KUPFFER de provenance endothéliale.

Pour HUEBSCHMANN jamais une seule cellule épithéliale ou hépatique ne contribue à la formation du tubercule, et si quelquefois on trouve un de ces éléments en division karyokinétique, cela n'a aucun rapport direct avec la formation du tubercule, mais contribue seulement à la régénération des éléments propres du tissu hépatique.

Nous ne nous arrêtons pas à la description des lésions inflammatoires non spécifiques qui précèdent la formation du follicule, puisqu'aussi bien nous recherchons la lésion caractéristique de la granulie ; quant aux lésions dégénératives du parenchyme nous n'en parlerons pas, elles sont pratiquement absentes, à l'inverse de ce que l'on rencontre au cours de certaines granulies ou miliaires pulmonaires accompagnées d'un contexte clinique très grave et où les lésions parenchymateuses sont alors importantes.

PATHOGÉNIE

Comment se constitue la granulie hépatique autonome ? Tel est le problème qui va nous occuper maintenant. Regrettons tout d'abord de n'avoir pu mener jusqu'au bout le programme que nous nous étions fixé, quand nous avons entrepris ce travail, mais des circonstances indépendantes de notre volonté ont réduit le temps que nous devons lui consacrer et, de ce fait, aucune expérimentation n'a pu être entreprise. Nous nous contenterons donc d'esquisser la pathogénie de la granulie hépatique autonome en nous appuyant à l'occasion sur les expérimentations ou les constatations anatomo-pathologiques déjà existantes.

POURQUOI CETTE ATTEINTE ELECTIVE DU FOIE, que nous retrouvons d'ailleurs dans d'autres affections, telles l'échinococcose, l'amibiase ? C'est que le foie, chef de file du système réticulo-endothélial de par ses cellules de Küppfer, est un filtre physiologique pour le sang qui le traverse. Il retient les bacilles de Koch, qui, déversés dans le torrent circulatoire, ne s'y multiplient pas, mais devenus particules inertes sont « happés au passage, selon l'expression de BORREL et YERSIN, et englobés par les cellules phagocytaires du système réticulo-endothélial ». Ils seraient ensuite éliminés en partie par la bile, comme l'ont montré P. CARNOT et E. LIBERT en étudiant la bile recueillie par tubage duodénal ; compte tenu de la cause d'erreur due à la déglutition éventuelle de crachats bacillifères chez des tuberculeux pulmonaires. CALMETTE et GUERIN ont démontré à leur tour la présence de bacilles de Koch dans la bile d'animaux inoculés par voie veineuse. Ces bacilles peuvent-ils être à nouveau absorbés par l'intestin, fermant ainsi un cercle vicieux ? Aucune expérimentation ne permet de le préciser, aussi sera-t-il logique, du point de vue théra-

peutique, de rompre ce cercle en instituant un traitement streptomycinique par os visant à détruire ces bacilles.

Mais si le foie joue le rôle d'un filtre c'est, comme l'écrivent COLLET et GALLAVARDIN, « un filtre qui s'encrasse et laisse proliférer dans chacun de ses espaces portes des granulations spécifiques ». Ainsi l'importance de l'agression microbienne jouerait un rôle et on conçoit un schéma très simple :

— atteinte minime suivie d'une élimination pure et simple ;

— atteinte de moyenne intensité « encrassant le foie » ; c'est la granulie hépatique autonome ;

— atteinte massive, le foie débordé ne peut empêcher la généralisation granulique.

La granulie, avons-nous dit, est une affection d'origine hémotogène ; aussi voyons-nous la possibilité de trois VOIES D'APPORT DES BACILLES TUBERCULEUX : 1° Veine ombilicale ; 2° Veine porte ; 3° Artère hépatique.

VEINE OMBILICALE. — Cette voie d'apport est très rare et on ne connaît guère que l'exception de SABOURAUD, qui a observé chez un nourrisson une forme primitive où la veine ombilicale avait constitué la voie d'apport du bacille tuberculeux.

VEINE PORTE. — La voie porte semble être la voie d'apport essentielle, le foie étant le premier bastion et non le moindre s'opposant à l'infection, ayant pour point de départ un territoire quelconque de l'abdomen et empruntant la veine porte. HUEBSCHMANN puis, plus près de nous, WOLF et FLORY, enfin CHOREMIS et NINIOS admettent cette voie d'apport. On retrouve, en effet, dans les antécédents des malades une symptomatologie intestinale frustrée qui pourrait bien signer une primo-infection intestinale durant l'enfance ou l'adolescence : troubles digestifs, douleurs abdominales, parfois invagination intestinale, chez des sujets nourris au lait de vache ou dont la personne préposée

à leur alimentation est elle-même tuberculeuse et aurait pu souiller les aliments.

CHAUVEAU puis DOBROKLOWSKI et enfin CALMETTE et GUERIN ont montré la possibilité pour le bacille de Koch de traverser la muqueuse intestinale sans y laisser la moindre trace de leur passage. ARLOING faisant ingérer des bacilles de Koch à des cobayes n'a pas retrouvé de chancre du tractus digestif, bien qu'il y ait, cependant, apparition d'adénopathies mésentériques volumineuses. Il s'agit donc de primo-infections occultes dont il est, dès lors, impossible de déterminer la fréquence.

Une fois arrivés dans les ganglions mésentériques, les bacilles de Koch pourraient y être détruits ou y sommeiller plus ou moins longtemps pour être finalement déversés dans une branche de la veine porte, comme l'ont montré WOLF et FLORY, qui, en 1945, ont eu la preuve nécropsique de l'ulcération d'une branche importante de la veine porte par un ganglion caséeux consécutif à une tuberculose iléo-cœcale. Mais le ganglion caséeux pourrait être d'une autre origine pourvu que sa situation anatomique permette son déversement dans une branche souche de la veine porte, et ainsi à la tuberculose de primo-infection intestinale probable de l'observation III s'ajoute la possibilité d'une lésion initiale ostéo-articulaire rachidienne lombaire, à l'origine d'une adénopathie qui se serait fistulisée dans une branche de la veine porte pour l'observation I. Néanmoins, la contamination par voie intestinale semble la plus importante, comme l'ont montré BEHRING, CALMETTE et récemment FOURESTIER, BIDERMAN et ETTEDEGUI. Mais, le territoire de la veine porte n'est pas exclusivement intestinal et elle reçoit une branche souche venant de la rate : la veine splénique. Dès lors, nous voyons la possibilité de FORMES MIXTES où la granulie hépatique est associée à une tuberculose de la rate : c'est le cas de tuberculose hépato-splénique associée à une leucémie myéloïde rapporté par MASSIAS, et qui pourrait rentrer dans le cadre de la forme hépato-splénique de tuberculose de la rate décrit par SCENENNA. Dans ce

cas, seule l'autopsie révéla la présence de lésions tuberculeuses dans le foie et la rate, à l'exclusion de tous les autres viscères.

Récemment, GIRAUD et CAZAL ont rapporté un cas d'anémie hémolytique macrocytaire par tuberculose splénique (vérifiée après splenectomie) associée à une hépatomégalie modérée où la ponction biopsie mit en évidence des follicules tuberculeux, affirmant du même coup le diagnostic. Enfin, à la clinique Pasteur, le Professeur JANBON et le Docteur L. BERTRAND ont mis en évidence une granulie hépatique au cours d'une tuberculose de la rate. Ainsi, nous voyons la possibilité d'une dissémination vers le foie à partir d'un foyer tuberculeux splénique.

VOIE ARTERIELLE. — Elle suppose une atteinte tuberculeuse antérieure qui serait à l'origine d'une bacillémie de moyenne importance, contre laquelle interviendrait tout le système réticulo-endothélial, mais où le foie aurait une place prépondérante. Pour WEIGERT l'origine de la bacillémie serait l'effraction de la paroi d'un vaisseau par un foyer tuberculeux. La granulie nécessiterait ainsi, pour se produire, l'existence d'un foyer plus ou moins latent, comme le veut la loi de BUHL.

C'est par cette voie artérielle qu'au cours d'une miliaire pulmonaire se réalise la dissémination hépatique, comme l'a décrit H. MULLER dans sa thèse, associant ainsi à la granulie pulmonaire une granulie hépatique. Mais il n'est pas exclu qu'à partir d'une adénopathie mésentérique l'ulcération ait lieu à la fois sur une branche de la veine porte et de la veine cave, réalisant ainsi un ensemencement simultané hépatique et pulmonaire, d'où une forme mixte hépatopulmonaire ou hépato-spléno-pulmonaire.

Nous voyons donc que dans la détermination de la granulie hépatique autonome la voie d'apport artérielle est secondaire puisqu'elle est toujours liée à l'existence d'une forme mixte et ainsi la place principale revient à la granulie portogène.

EVOLUTION - PRONOSTIC

Si, autrefois, le terme de « granulie » avait une résonance péjorative, il n'en est plus de même depuis l'avènement de la streptomycine en qui nous avons, jusqu'à ce jour, l'arme la plus efficace contre le bacille tuberculeux. Nous allons donc envisager l'évolution de la granulie hépatique autonome traitée, pour la simple raison que tous les cas diagnostiqués ont subi un traitement streptomycinique.

L'EVOLUTION FATALE se fit dans un cas (Obs. II) le moins pur, il est vrai, par l'apparition d'un état méningé. Trois mois après l'institution du traitement, le volume du foie n'avait pas regressé, la température restait élevée, et, avec une perturbation de la composition du liquide céphalo-rachidien et quelques signes cliniques mineurs, se constituait un état méningé qui devait être fatal.

Faut-il invoquer une déficience de la fonction d'arrêt du foie, consécutive à une atteinte pathologique de son parenchyme ? (l'examen histologique des premiers prélèvements biopsiques montrait l'existence de fibrose et de stéatose).

Le traitement streptomycinique fut-il institué trop tard pour éviter la dissémination ?

S'agissait-il d'un bacille tuberculeux, particulièrement virulent ou streptomycino résistant ?

Nous ne nous permettrons pas de tirer de conclusion catégorique. Il s'agissait, en effet, d'une granulie hépatique évoluant dans un organisme dont la résistance était diminuée

par un diabète et porteur d'une tuberculose pulmonaire ulcéro-fibreuse. Retenons cependant la nécessité de s'assurer de l'intégrité du liquide céphalo-rachidien. En effet, l'on est en droit de se demander si des méningites ou des granulies généralisées ne sont pas précédées d'une granulie hépatique autonome qui mériterait le qualificatif de « salulaire » si elle était découverte assez tôt pour permettre l'institution d'un traitement correct qui préviendrait l'évolution fatale. LA GUERISON survint dans les autres cas : deux malades de la clinique Pasteur (Obs. I et III) et un malade dont l'observation est rapportée par CHOREMIS et NINIOS. Le traitement streptomycinique amena d'abord une rétrocession des symptômes : Cliniquement, on constata : un abaissement rapide de la température aux environs de la normale, une augmentation pondérale, une lente diminution du volume du foie dont le bord inférieur remonta sous le rebord costal et ne fut plus perceptible à la palpation. Une diminution de la vitesse de sédimentation des hématies. Parallèlement l'examen des fragments de parenchyme, prélevés par ponction biopsie au cours du traitement, a permis de suivre la marche des lésions vers la cicatrisation et montré l'efficacité du traitement. Il semble qu'il y ait deux modes possible d'évolution des lésions histologiques.

1° CICATRISATION. — « Elle débute presque toujours à la périphérie du follicule. Les premiers stades se marquent par une raréfaction des lymphocytes périphériques, tandis que les fibrocytes interstitiels subissent une transformation hyaline rapide. Cette hyalinose périphérique, phénomène essentiel, débute en un point ou forme un anneau plus ou moins complet autour du follicule. Progressivement, le tissu hyalin envahit le follicule, soit par des traînées qui le morcellent, soit plus régulièrement par extension centripète. Simultanément, l'infiltrat lymphocytaire disparaît ainsi que les cellules géantes et tout le follicule est envahi par une vaste cicatrice hyaline ». Cependant, l'évolution des follicules n'est pas simultanée, des lésions totalement cicatrisées coexistant avec des follicules actifs.

2° RESTITUTIO AD INTEGRUM : Les ponctions biopsies répétées montrent peu à peu une raréfaction des follicules, qui deviennent plus réduits et perdent leurs cellules géantes. On voit ainsi des nodules histiocytaires parfois épithélioïdes, parfois dénués de tout caractère spécifique, qui disparaissent sans laisser de traces. Dans ce cas, aucune hyalinose n'apparaît. Cette évolution nous montre tout l'intérêt d'un diagnostic précoce, permettant l'établissement d'un traitement précoce et la guérison d'une affection, qui, si elle n'évolue jamais d'une façon rapide, n'en garde pas moins un pronostic éloigné très sombre par son risque de généralisation.

TRAITEMENT

Le diagnostic étant fermement établi sur la présence des lésions spécifiques observées dans les fragments de parenchyme ramenés par ponction biopsie, le traitement doit être institué sans tarder.

LE REPOS PHYSIQUE ET INTELLECTUEL est recommandé, comme dans toute tuberculose. Au début le séjour absolu au lit est recommandé, par la suite un repos relatif avec lever tardif et coucher précoce sera observé.

L'ALIMENTATION sera substantielle, agréable et suffisante pour maintenir ou acquérir le poids jugé nécessaire.

Doit-on prescrire « les protecteurs de la cellule hépatique » ? Celle-ci ne semble pas touchée fonctionnellement, aussi le plus simple moyen de protéger la cellule est de supprimer l'agresseur, contre lequel nous avons une arme puissante :

LA STREPTOMYCINE: utilisée seule, la dose pratique est de 2 gr. par jour 1 gramme per os
1 gramme en injections intra-musculaires.

associée avec :

L'ACIDE PARA-AMINO-SALICYLIQUE per os. On donne :
1 gr. de streptomycine 1 M.
12 à 15 gr. de P A S per os.

L'administration de P A S per os semble plus logique que celle de la streptomycine par la même voie ; en effet, la streptomycine ingérée reste dans l'intestin, puis est éliminée sans être absorbée tandis que le P A S absorbé est directement amené au foie par la veine porte. De plus, on doit

essayer par tous les moyens de frapper le bacille de Koch tant qu'il est encore temps, avant la généralisation granuleuse. L'association des deux médicaments semble donc recommandable.

DURÉE DU TRAITEMENT.

Doit-on ATTENDRE le NETTOYAGE COMPLET du PARENCHYME HEPATIQUE pour INTERROMPRE le TRAITEMENT ? Il semble que, comme pour l'évolution des images radiologiques dans les miliaires pulmonaires, l'évolution des lésions histologiques du foie soit en retard sur l'évolution clinique et un traitement écourté pourrait suffire à amorcer la cicatrisation qui se poursuivrait ultérieurement. Cependant, devant le risque de méningite ultérieure, le traitement a été poursuivi assez longtemps jusqu'à régression complète de l'hépatomégalie et obtention de l'apyrexie (neuf mois pour l'obs. I, cinq mois pour l'obs. III).

De plus, il paraît prudent de vérifier, systématiquement, la composition du liquide céphalo-rachidien, même en l'absence de signes cliniques de réaction méningée, une perturbation de celui-ci faisant surveiller l'apparition du moindre signe clinique de la série méningée, qui serait éventuellement une indication de traitement de la méningite.

OBSERVATIONS CLINIQUES

OBSERVATION I. — (JANBON - BERTRAND - PUECH : Granulie hépatique autonome. Communication à la Société des Sciences Méd. et Biol. de Montpellier. Mai 1951)..

RESUME. — Hépatomégalie fébrile isolée survenant après une tuberculose ostéo-articulaire probable du rachis lombaire. Follicules tuberculeux décelés par P. B. F. Guérison anatomique et clinique par streptomycine.

Mlle Agnès D... (n° 12.523), 28 ans. Entrée à la clinique Pasteur le 28 mars 1950.

Antécédents — On ne relève rien dans ses antécédents personnels ou héréditaires, en particulier pas d'antécédents tuberculeux.

Evolution clinique de la maladie. — Dès le mois de décembre 1949, la malade accuse des douleurs lombo-sacrées irradiant dans l'aîne du côté gauche. Par la suite, au cours du mois de février 1950, s'installe une fébricule vespérale, irrégulière, dépistée par la vérification systématique. L'état général est bon. Il n'y a pas d'anorexie ni de troubles digestifs, pas d'amaigrissement, pas de troubles urinaires, pas de céphalées. Le 20 mars 1950, des faits nouveaux apparaissent : élévation de température à 39° et apparition d'une toux sèche.

A son admission à la clinique Pasteur, le 28 mars 1950, la malade fébrile (38° 4) présente un bon état général. L'examen clinique qui met en évidence une HEPATOMEGALIE et une rectitude du rachis lombaire est, par ailleurs, négatif : pas d'adénomégalie, ni de splénomégalie, pas de troubles digestifs. Examens para-cliniques : toutes les

autres explorations à la recherche d'une maladie infectieuse (hémocultures, aérobies et anaérobies, séro-diagnostics de Widal et Wright, recherche des bacilles de Koch dans les urines, les selles ou le liquide gastrique) sont également négatives. Le liquide céphalo-rachidien n'est pas perturbé dans ses composantes. Il n'y a pas de granulations dans les fonds d'œil. Hémogramme : G.R., 5.400.000 ; G.B., 6.000 ; P.N., 80 % ; L., 16 % ; M., 4 %. Vitesse de sédimentation : 21-47. L'examen radiographique ne montre pas d'image de lésion ostéo-articulaire du rachis lombaire ou du bassin. Seule une accentuation de la trame des 2/3 inférieurs des poumons est à la limite de la normale. Le 4 avril : le foie a encore augmenté de volume, atteint l'ombilic et donne le contact lombaire.

Une PONCTION BIOPSIE DE FOIE pratiquée montre la présence de très nombreux follicules tuberculeux typiques, dont certains au début de la caséification.

Traitement. — La malade est alors soumise à un traitement par la STREPTOMYCINE : 1 gr. puis 2 gr. par 24 h., à laquelle on associe, le 1^{er} juin, 10 gr. de P. A. S.

Evolution clinique. — Une radiographie thoracique pratiquée le 10 mai montre une nette régression du processus de tramite, dont l'aspect ne persiste plus que dans certaines zones très restreintes ; sous l'effet du traitement, on obtient un abaissement de la ligne des clochers qui atteignait 38° 5 vers 8 ou 9 h. du soir, puis l'abaissement de la température, contrôlée aux heures habituelles, à 37° 5. On enregistre en même temps un gain pondéral de deux kilos. Une nouvelle ponction biopsie du foie est pratiquée le 24 juin, c'est-à-dire deux mois et demi après la première. Elle montre la persistance des follicules tuberculeux, mais ceux-ci ne sont pas en cours de caséification comme au premier prélèvement. Le L.C.R. est normal. Une nouvelle ponction biopsie large pratiquée le 15 décembre 1950 ne décèle aucune lésion folliculaire. Le L.C.R. est normal. Une radiographie pulmonaire est normale. On arrête alors le traitement.

OBSERVATION II. — RESUME. — Hépatomégalie fébrile avec splénomégalie chez un diabétique porteur d'une tuberculose fibro-ulcéreuse du sommet droit. Follicules tuberculeux à la P.B.F. Evolution fatale par constitution d'un état méningé malgré streptomycinothérapie.

M. Louis T... (n° 12.694), 51 ans. Entré à la clinique Pasteur le 20 juin 1950.

Antécédents. — Sa mère est décédée tuberculeuse. Lui-même, à l'âge de 30 ans, a présenté un épisode tuberculeux avec hémoptysies et bacilloscopies positives. Depuis l'âge de 40 ans, un diabète simple aurait été découvert.

Evolution de la maladie. — En mai 1950, le malade présente de l'asthénie, des céphalées et de la fièvre à 39° 5. Un traitement adiazine-pénicilline entrepris alors ne fait pas disparaître la fièvre, qui persiste aux environs de 38°. Devant cette persistance de la fièvre et un amaigrissement de deux kilos, on pratique des examens complémentaires en vue de mettre en évidence une fièvre infectieuse : mais hémocultures, séro-diagnostic et bacilloscopies restent négatifs ; l'hospitalisation est alors décidée le 20 juin 1950.

A son entrée dans le service, le malade présente un bon état général. Seule une FIEVRE de 38° 5 et une hépatomégalie retiennent l'attention. Il s'agit d'un gros foie dur, légèrement douloureux à la palpation, mesurant 18 cm. sur la ligne mamelonnaire droite, dont 10 débordant le rebord costal. Pas d'adénomégalias. On trouve une légère splénomégalie. L'examen clinique est négatif par ailleurs. Examens para-cliniques : glycémie à 1 gr. 40/L. ; azotémie, 0 gr. 24/L. ; bilirubinémie, 13 mg/L. ; Mac Lagan, 2,6 U. ; Weltmann : coagule au 6° tube ; V.S. : 8-13 ; B.-W. sanguin : négatif ; 8 éléments par mm³ dans le liquide céphalo-rachidien ; hémocultures et séro-diagnostic de WRIGHT et WIDAL négatifs ; urines : 9 gr. de glucose/L. ; pas de b. K. dans les selles ; hémogramme : G.R., 4.460.000 ; G.B., 2.400 ; P.N., 59 % ; P.B. 1 % ; L., 35 % ; M., 5 %.

UNE PONCTION BIOPSIE DU FOIE, pratiquée le 24, montre la présence de nombreux follicules tuberculeux avec sclérose et stéatose. Le 26 juin, la rate est nettement augmentée de volume avec pôle inférieur perçu à l'inspiration profonde. En même temps, la température s'élève à 39°.

La recherche des b. K. dans les crachats, le liquide de tubage gastrique, les selles et même dans les prélèvements bronchiques effectués au cours de bronchoscopie ont toujours été négatifs. Un examen radiographique pulmonaire montre l'existence d'une bacillose fibro-ulcéreuse du sommet droit, le reste des champs pulmonaires est le siège d'une accentuation de la trame d'aspect fibreux. Une ponction biopsie de rate pratiquée le 1^{er} juillet montre un fragment de pulpe rouge riche en polynucléaires, mais sans follicules tuberculeux.

LE TRAITEMENT STREPTOMYCINIQUE (2 gr./j.) est instauré le 29 juin, mais le volume du foie n'a pas régressé le 29 août et la température reste élevée à 38°. En même temps s'installent une diplopie avec discrète raideur de la nuque, sans céphalées ni vomissements, signe de Kernig à 90°.

La composition du liquide céphalo-rachidien est perturbée. Cytologie : 99 éléments (dont 90 % de poly.). Albuminorachie : 1 gr. Glycorachie : 0 gr. 56. Chlorurorachie : 7 gr. 10. On assiste à la constitution d'un état méningé qui se précise et s'aggrave malgré le traitement, finalement le malade est emporté in extrémis le 20 novembre 1950.

OBSERVATION III. — (JANBON - CADERAS DE KERLEAU - BERTRAND : Granulie hépatique portogène en fin de grossesse. Comm. Soc. des Sciences Méd. et Biol. de Montpellier, mai 1951).

RESUME. — Hépatomégalie fébrile isolée apparue en fin de grossesse. Follicules tuberculeux à la P.B.F. : Granulie hépatique autonome à point de départ intestinal probable. Guérison par streptomycinothérapie.

Geneviève T... (n° 12.694), 28 ans. Entrée à la clinique Pasteur le 18 octobre 1950.

Antécédents. — Nourrie au lait de vache, a présenté une entérite dans la deuxième enfance. Deux ictères ambulatoires à 12 et 21 ans. Température non contrôlée. Quatre grossesses.

Evolution de la maladie. — Vers le 15 septembre 1950, la malade étant au 9^e mois de sa grossesse, est apparu un état fébrile : frissons, impression de chaleur, mais il n'y a pas de contrôle thermique. La malade entre à la maternité le 7 octobre 1950 : elle présente une fièvre à 38° 4 sans signes associés. Le 8 octobre 1950, elle accouche d'un enfant de 4 kg. 100. Grande extraction du siège. Hémorragie de la délivrance et choc hémorragique. A ce moment-là, la température est de 40°. On pratique le traitement du choc et on associe les antibiotiques, mais l'état fébrile persiste : 38° 5-39°. L'hémogramme signe l'anémie : 2.850.000 G. R., mais les globules blancs ne sont pas élevés : 6.400, et leurs pourcentages respectifs sont normaux. Les investigations ayant pour but de mettre en évidence une fièvre infectieuse restent négatives. L'examen gynécologique pratiqué par le Professeur CADERAS DE KERLEAU montre un état utérin satisfaisant. Cependant, on constate l'existence d'une HEPATOMEGALIE et l'hospitalisation à la clinique Pasteur s'effectue le 18 octobre 1950, après consultation du Docteur BERTRAND.

A son entrée, la malade présente un bon aspect général. La température est de 38°. L'examen clinique met en évidence une hépatomégalie de 19 cm., dont 9 débordant le rebord costal, sur la ligne mamelonnaire droite. La rate est percutable sur 8 cm. et on perçoit difficilement le pôle inférieur à l'inspiration forcée. A ce moment-là, l'examen clinique est par ailleurs négatif.

Examens paracliniques : Azotémie : 0 gr. 30/L. ; cholestérolémie : 1 gr. 52/L. ; fibrinémie : 4 gr. 40/L. ; bilirubinémie (r. indirecte) : 15 mg./L. Gros : + ; Wunderley : + + ;

Mac Lagan : + ; Weltmann : coagule au 3^e tube. Réaction de Vernes à la résorcine : 106. V. S. : 95-134. La cuti-réaction à la tuberculine est positive. Les hémocultures, myélocultures, séro-diagnostics de Wrigth et Widal, les recherches de b. K. dans les crachats et le liquide de tubage gastrique restent constamment négatifs. Mais, on découvre des b. K. à l'examen des selles. Le L.C.R. est normal. Une radiographie pulmonaire montre l'intégrité du parenchyme pulmonaire.

UNE PONCTION BIOPSIE DU FOIE pratiquée le 20 octobre montre la présence de nombreux follicules tuberculeux.

LE TRAITEMENT STREPTOMYCINIQUE qui avait été instauré à la clinique obstétricale à la dose de 1 gr. 50 par voie générale est continué à la dose de 1 gr. par os et 1 gr. I M de streptomycine. Sous l'influence du traitement, la température se normalise, la vitesse de sédimentation des hématies régresse, le poids augmente (6 kilos en 3 mois), mais surtout le volume du foie diminue lentement et une nouvelle ponction biopsie du foie pratiquée le 8 décembre met en évidence une diminution importante du nombre des follicules tuberculeux. Le 20 janvier, on arrête l'absorption de streptomycine, mais le traitement est continué : 1 gr. de streptomycine I. M. associé à 12 gr. de P. A. S. par os. Les règles réapparaissent le 20 janvier. La V. S. est alors de : 15-52. Le 30 mars, la malade présente un très bon état général, régulièrement réglée ; le foie n'est plus perçu à la palpation. Le traitement est alors arrêté.

OBSERVATION IV. — (CHOREMIS et NINIOS : Un cas de tuberculose hépatique et ses réactions biologiques. *Acta paediatrica*. Stockholm 1949).

RESUME. — Tuberculose hépatique diagnostiquée par laparotomie exploratrice et prélèvement biopsique au cours d'une hépatomégalie fébrile isolée. Guérison par streptomycinothérapie.

K... D., âgé de 14 ans, fut admis à la clinique infantile d'Athènes le 24 février 1948, venant d'une clinique de Corinthe.

Rien de particulier dans ses antécédents héréditaires ou familiaux. Le sujet était en bonne santé jusqu'en décembre 1947. C'est alors qu'apparurent une asthénie suivie de FIEVRE et d'une douleur de l'hypocondre droit. En même temps, perte considérable de l'appétit. L'examen clinique négatif, par ailleurs, met en évidence une HEPATOMEGALIE. 1.000.000 d'U. I. de pénicilline sont sans effet. Suspectant un abcès du foie, on pratique une ponction exploratrice. Les résultats étant négatifs et la température restant élevée, le malade entre à la clinique chirurgicale de Corinthe, le 2 février 1948. A l'examen : gros foie descendant jusqu'à un pouce 1/2 au-dessus de l'épine iliaque antéro-supérieure droite. Pas d'affections pulmonaires ou autres cliniquement décelables. Pas d'ictère, ni d'autre symptomatologie hépatique. 800.000 U. I. de pénicilline sont encore sans résultats. La température persistant et une deuxième ponction simple restant négative, on pratique une laparotomie exploratrice le 14 février 1948. Le foie, plus sombre que normalement, présente quelques nodosités. Un fragment de parenchyme est prélevé. L'examen microscopique révèle la présence de tubercules caséux disséminés : les plus petits tubercules sont infiltrés par des lymphocytes, les plus grands contenant surtout des cellules épithélioïdes. Au fur et à mesure que les lésions progressent de nombreux nodules entourés par du tissu fibreux se forment, ensuite apparaît la caséification. Le reste du parenchyme est le siège d'une stase sanguine et d'une infiltration graisseuse. Dix jours après l'intervention, le malade entre à la clinique infantile, encore pyrétique : à l'examen clinique, malade anémié et sous-alimenté. Quelques râles secs aux deux bases pulmonaires. Le foie débord de trois pouces le rebord costal. Signe de Murphy négatif. Rate non palpable. Hyperleucocytose : 17.800. G. B. dont 86 % de P. N. Anémie : 3.600.000 G. R. Pas de pigments ni de sels biliaires dans les urines. Intra dermo-réaction à la tuberculine négative. Radiographie pulmonaire normale.

Vitesse horaire de sédimentation des hématies : 140-145.
Epreuve de Volhard normale. Composition normale du L.C.R.
Hémoculture positive pour le b. K.

Un traitement streptomycinique est institué le 5 mars 1948 à la dose de 0 gr. 80. Au bout de quatre jours, la température revient à la normale. L'appétit augmente considérablement. Il y a une élévation pondérale progressive. Le traitement est poursuivi pendant deux mois : d'abord 0 gr. 80/j. pendant 12 jours, puis 0 gr. 60/j. Dose totale : 45 gr. L'hépatomégalie régresse et quinze jours après le début du traitement, le foie ne déborde plus que d'un pouce le rebord costal. L'intra dermo-réaction à la tuberculine devient positive le 11 avril ; le 14 avril la V. S. est encore de 130-140. Le sujet sort de la clinique le 2 mai. Le 9 juillet 1948, il est toujours apyrétique, mais la V. S. est encore de 90-115

CONCLUSIONS

La granulie hépatique autonome est une entité anatomo-clinique nouvelle relativement bénigne : Un gros foie fébrile en résume la symptomatologie.

Seule, la ponction biopsie du foie en permet le diagnostic formel, aussi ne doit-on pas hésiter à recourir à elle quand le diagnostic est hésitant.

La streptomycine en administration prolongée (quatre à six mois) en est le traitement de choix ; elle entraîne la cicatrisation des lésions tuberculeuses que l'on peut suivre par ponctions biopsies itératives.

La maladie est donc curable dans la majorité des cas. Seul l'envahissement méningé, complication majeure au cours de toute granulie, est à redouter, d'où la nécessité de surveiller, en cours de traitement, l'apparition du moindre signe de dissémination.

La voie porte joue un rôle prépondérant dans le déterminisme de la granulie hépatique, tout comme l'essaimage bronchique est responsable de la granulie pulmonaire isolée. La tuberculose iléo-mésentérique paraît en être le point de départ. Cependant, il n'est pas exclu que la dissémination se fasse simultanément par la veine porte et la veine cave, donnant des formes mixtes qui font l'union avec la granulie généralisée.

BIBLIOGRAPHIE

- BERARD. — *La tuberculose et les miliaries*. Thèse de Lyon : 1939.
- BERTRAND L. — *La PBF par voie transthoracique*. Sem. des hôpitaux, 6 mars 1949, p. 769.
- BEZANÇON et GASTINEL. — *Précis de pathologie médicale*. Maladies infectieuses, t. 1. Evolution générale de la tuberculose, p. 719.
- CALMETTE, BOQUET, NEGRE. — *L'infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et les animaux*.
- CARNOT P. et RACHET J. — *Tuberculose intestinale primitive*. Traité de médecine et thérapeutique de Carnot et Lereboullet.
- CAZAL P. — *La ponction biopsie du foie*. La Revue du foie, mars-avril 1949.
- CAZAL P. et LEVY A. — *La cicatrisation des lésions tuberculeuses humaines hépato-spléniques, sous l'influence de la streptomycine*. Annales de biologie clinique, n° 3-1950, p. 292-298.
- CHIRAY et SALMON-MALEBRANCHE. — *Maladies du foie et des voies biliaires*.
- CHOREMIS C.-V. et NINIOS N. — *Un cas de tuberculose hépatique et ses réactions biologiques*. Acta Paediatrica. Stockholm, 1949. 3712. P. 188-184.
- DELARUE J. — *Les formes anatomo-cliniques des granulies pulmonaires*. Thèse de Paris, 1930.
- DEJEAN. — *Tubercules inapparentes*.
- ENCYCLOPEDIE MEDICO-CHIRURGICALE. — *Tuberculose du foie*.
- FAUVERT R. — *La ponction biopsie du foie*. Acquisitions médicales récentes, 1950.
- FOURESTIER, BIDERMAN, ETTEDGUI. — *Considérations pathogéniques sur la prime infection tuberculeuse*. La Presse médicale, n° 22, 4 avril 1951.
- GARNIER et CATHALA. — *La tuberculose hépatique*. Nouveau traité de médecine, fascicule XVI, p. 663.
- GIRAUD G, CAZAL P., BOYER F., MIROUZE J. — *Anémie hémolytique macrocytaire par tuberculose splénique. Diagnostique par la PBF, splénectomie, guérison*. Le sang n° 7, 1950.

- HINERANG. — *Tuberculose humaine d'origine bovine*. Thèse de Paris, 1939.
- HUEBSCHMANN. — *Pathologische anatomie der tuberkulose*. Julius Springer. Berlin 1928.
- JANBON M., CAZAL P., BERTRAND L. — *La PBF et les tuberculoses miliaires*. La Presse médicale, n° 61, 28 septembre 1949.
- JANBON M., CADERAS de KERLEAU, BERTRAND L. — *Granulie hépatique portogène en fin de grossesse*. Com. Soc. Sciences Méd. et Biol. Montpellier, mai 1951.
- JANBON, BERTRAND, PUECH. — *Granulie hépatique autonome*. Com. Soc. Sciences Médic. et Biol. Montpellier, mai 1951.
- KRIEG P. — *De l'importance du bK bovin dans la tuberculose de l'adulte*. Revue médicale de la Suisse Romande, 25 avril 1947, p. 209-229.
- LAVERGNE. — *Tuberculose intestinale primitive de l'enfant*. Thèse de Paris, 1942.
- LEMIERRE A. et MORIN M. — *Sur la fréquence actuelle et les aspects cliniques de la tuberculose granulique*. Communication à l'Académie de Médecine. Séance du 17 décembre 1946.
- MASSIAS Ch. — *Leucémie myéloïde et tuberculose de la rate et du foie*. Le sang, 1948, p. 121-123.
- MULLER H. — *La ponction biopsie du foie dans les miliaires tuberculeuses*. Thèse de Montpellier, 1949.
- PRADELLE. — *Syndromes hépatiques, tuberculeux atypiques*. Thèse de Montpellier, 1941.
- RAVAULT. — *Tuberculose hépatique*. Traité de Médecine de Ravault.
- SCEMMENA. — *Les splénomégaties tuberculeuses*. Thèse de Paris, 1938.
- TRAITE DE MEDECINE DE ROGER, WIDAL, TEISSIER. Tome IX. *Tuberculose hépatique*.
- TRAITE DE MEDECINE (LEMIERRE, LENORMAN, PAGNIEZ, SAVY, etc...). — *La tuberculose hépatique*.
- WOLF et FLORY. — *Tuberculose miliaire du foie*. The american Revue of tuberculosis, june 1945, p. 553.
-

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

TABLE DES MATIÈRES

Introduction :	9
Définition - Historique :	11
Etiologie :	15
Etude Clinique :	19
Diagnostic : Différentiel :	21
Positif :	23
Ponction biopsie du foie :	24
Anatomie pathologique :	27
Pathogénie :	29
Evolution - Pronostic :	33
Traitement :	37
Observations : I :	39
II :	41
III :	42
IV :	44
Conclusions :	47
Bibliographie :	49

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

La granulie hépatique autonome

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 30 juin 1951

Le Professeur,
JANBON

VU :
Montpellier, le 17 juillet 1951.
pour le Doyen,
l'Assesseur délégué
TURCHINI.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Montpellier, le 18 juillet 1951
Le Recteur,
GUILLON.

La Faculté de médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

